

# Novinky v geriatrii – co je nového u demencí?

**Katarína Bielaková, Ondřej Ludka**

Všeobecná interní klinika, Fakultní nemocnice Brno  
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Stárnutí populace dramaticky a zásadním způsobem mění svět. Současná geriatrie má intervenčně preventivní charakter a snaží se o co nejdelší uchování fyzického a duševního zdraví, odvrácení ztráty soběstačnosti a zlepšení prognózy seniorů se zaměřením na kvalitu života. Mezi závažné problémy, kterým se věnuje geriatrie, patří problematika demencí. Diagnóza demence ovlivňuje nejen kvalitu života jednotlivců, ale také představuje obrovskou sociální a ekonomickou zátěž pro rodiny, zdravotní systémy a společnost. Se stárnutím populace se demence stala důležitým problémem našeho zdravotnictví a existuje naléhavá potřeba najít účinnou léčbu.

**Klíčová slova:** demence, geriatrie, lecanemab, donanemab, kyselina listová, fototerapie.

## News in geriatric medicine – what's new in dementia?

Population aging is changing the world dramatically and fundamentally. Contemporary geriatrics has an interventional and preventive nature and strives to preserve physical and mental health for as long as possible, prevent loss of self-sufficiency and improve the prognosis of seniors with a focus on quality of life. Dementia is a serious problem that geriatrics deals with. The diagnosis of dementia not only affects the quality of life of individuals, but also represents a huge social and economic burden for the family, health systems and society. With the aging of the population, dementia has become an important problem in our health care and there is an urgent need to find an effective treatment.

**Key words:** dementia, geriatric medicine, lecanemab, donanemab, folic acid, phototherapy.

## Úvod

Demence je charakterizována progresivním a závažným kognitivním poškozením, které vede k omezení soběstačnosti a je častou příčinou umístění pacienta do instituce. Podle WHO je sedmou nejčastější příčinou úmrtí (1). Nejčastější příčinou demence je Alzheimerova nemoc (60–70 % případů). Předpokládá se, že prevalence Alzheimerovy choroby a souvisejících demencí v příštích desetiletích podstatně vzroste. Celosvětově se očekává, že počet starších dospělých žijících s demencí vzroste z 57 milionů v roce 2020 na 153 milionů do roku 2050 (1). V praxi využíváme pouze léčiva, která zpomalí progresi onemocnění a mohou prodloužit soběstačnost pacientů. K dispozici jsou inhibitory acetylcholinesterázy, které blokují acetylcholinesterázu, zvyšují nabídku acetylcholinu v synaptické štěrbině a vedou ke vzestupu cholinergní transmise. V současné době je k dispozici donepezil (Aricept), galantamin (Reminyl) a rivastigmin (Exelon). Pro těžší stadia Alzheimerovy

demence můžeme využít derivát amantadinu (memantin; Ebixa). Jedná se o nekompetitivního antagonistu NMDA receptorů, jehož mechanismus účinku spočívá v modulaci glutamátového přenosu v CNS. Novinky v léčbě demence představují nové možnosti na poli farmakologie a také otevírají další nefarmakologické postupy.

## Nové doporučené postupy diagnostiky a léčby demence

V rámci implementace Národního akčního plánu pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění 2020–2030 (NAPAN) se tvoří nový Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci a jiných kognitivních poruch, který by měl být zveřejněn koncem jara 2024. Jedná se o mezioborový konsenzus, na kterém se podílí čtyři odborné společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (Česká geriatriká a gerontologická společnost, Česká neurologická

společnost, Česká psychiatrická společnost a Společnost všeobecného lékařství). Snahou je vytvořit jednotná klinická doporučení pro pacienty s Alzheimerovou nemocí a obdobnými nemocemi tak, aby pacient vždy dostal komplexní péči, nezávisle na tom, který specialista ho v úvodu vyšetří. Postup definuje úlohy jednotlivých specialistů a má za úkol vytvořit síť péče o pacienty s demencí (2). V dubnu 2024 zatím vyšla verze Doporučených postupů pro praktické lékaře (3). Role praktického lékaře je v aktivním vyhledávání nemocných s kognitivními potížemi. Klíčový je screening kognitivních funkcí, který je součástí preventivní prohlídky jedenkrát za dva roky u lidí ve věku 65–80 let. Provádí se test MiniCOG. Aktivní vyhledávání nemocných se provádí i u lidí starších 80 let, a to klinickým vyšetřením a objektivní anamnézou od pečující osoby. Při podezření na demenci pak praktický lékař odesílá pacienta dle dominující symptomatologie k neurologickému, psychiatrickému či geriatrickému vyšetření. Pokud je diagnóza potvrzena, pacient může nadále zůstat v péči praktického lékaře a profitovat z kombinace přístupů ostatních specialistů. Podle nového doporučeného postupu má každý pacient nárok na stejný rozsah péče nezávisle na tom, kterou ambulancí projde. Doporučený postup dále definuje, kteří pacienti by měli být vyšetřeni psychiatrem/gerontopsychiatrem. Jde o nemocné s psychotickou poruchou, agresivitou, sebevražednými sklony, závislostí či souběžným duševním onemocněním a neuropsychiatrickými příznaky (poruchami chování). Do péče geriatra se dostávají starší pacienti s kognitivním deficitem a polymorbiditou a/nebo polyfarmakoterapií, dále pacienti s podezřením na některý ze specifických geriatrických syndromů (např. syndrom geriatrické křehkosti, syndrom instability ve vysokém riziku pádu, syndrom sarkopenie a suboptimální výživy, pacienti s nutností specifického hodnocení zhoršující se soběstačnosti a pacienti s potřebou cíleného case managementu (3).

## Nové farmakologické možnosti léčby demence

V posledních letech se otevírají nové perspektivní možnosti v oblasti imunoterapie a sledujeme rychlý vývoj monoklonálních protilátek proti beta-amyloidu. Poté co byl v roce 2021 FDA schválen aducanumab, byl v lednu 2023 v USA registrován přípravek lecanemab (4, 5). Lecanemab je monoklonální protilátka, která je tvořena humanizovanou verzí myší protilátky mAb158, která selektivně rozpoznává protofibrily amyloidu beta (Aβ). Je zacílena proti amyloidnímu proteinu a zabraňuje tak jeho ukládání. Léčba tímto přípravkem by měla být zahájena u pacientů s mírným stadiem Alzheimerovy demence. Podává se jako intravenózní infuze každé 2 týdny. Ve dvojité zaslepené studii fáze 3 CLARITY AD se na začátku roku 2023 potvrdilo, že vede k menšímu poklesu kognitivních funkcí a snižuje amyloidní plaky u časně Alzheimerovy choroby (6). Firma Eisai získala první schválení pro tuto indikaci v lednu 2023 v USA. V září 2023 byl souhlas k prodeji léčiva obdržén taky v Japonsku a v lednu 2024 schválen i v Číně (7). V březnu 2024 se očekávalo schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA), které ale zatím bylo odloženo (8). Bezpečnost lecanemabu hodnotila 18měsíční, multicentrická, dvojité zaslepená studie zahrnující 1 795 pacientů ve věku 50 až 90 let s časnou Alzheimerovou chorobou s průkazem amyloidu na pozitronové emisní tomografii nebo vyšetřením mozkomíšního moku (9). Účastníci byli náhodně rozděleni k intravenóznímu podávání lecanemabu (10 mg na

kilogram tělesné hmotnosti každé 2 týdny) nebo placeba. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u 14 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce související s infuzí (26,4 %); dále byly zaznamenány na MR abnormality zobrazování související s amyloidy (ARIA), např. edém (ARIA-E, 12,6 %), krvácení do mozku v podobě mikrohemoragie či superficiální siderózy (ARIA-H 17,3 %). U 6,9 % pacientů byla z důvodu těchto abnormalit přerušena terapie.

## Donanemab

V procesu schválení je další slibná monoklonální protilátka proti beta-amyloidu donanemab. Ve studii TRAILBLAZER-ALZ vedla k výrazné redukci amyloidních plaků a zpomalila progresi Alzheimerovy choroby ve srovnání s placebem (10). Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou, placebem kontrolovanou studii u účastníků s časnou symptomatickou Alzheimerovou demencí ve Spojených státech a Kanadě. Pacienti byli randomizováni tak, aby dostávali i. v. donanemab nebo placebo každé 4 týdny po dobu 72 týdnů. Hodnocení proběhlo na základě hladin amyloidu na PET skenech s florbetapirem. Výsledky u pacientů s donanemabem v kognitivních testech Integrované škály Alzheimerovy choroby (Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale, iADRS) prokázaly větší rozdíl ve zlepšení oproti placebu a zároveň byl zaznamenán větší úbytek amyloidového plaku oproti placebu. Nežádoucí účinky zahrnovaly abnormality zobrazení související s amyloidem s edémem nebo výpotky (26,7 %). Dále se závažné reakce související s podáním infuze donanemabu vyskytly ve 2,3 %. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl mezi donanemabem a placebem ve výskytu úmrtí nebo závažných nežádoucích příhod (11). Podle recentních informací bylo v březnu 2024 oznámeno společností Eli Lilly, že schválení donanemabu bylo zatím odloženo (12).

## Účinnost biologické léčby

Nedávné klinické studie monoklonálních protilátek při léčbě časně Alzheimerovy choroby přinesly povzbudivé kognitivní a klinické výsledky (13). Účelem metaanalýzy bylo porovnat monoklonální protilátky (mAb) podle jejich účinnosti a bezpečnosti. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 33 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 21 087 pacienty, testovalo se osm různých mAb různými kognitivními testy. Nejlepšího terapeutického účinku dosáhl aducanumab (87,01 %, resp. 99,37 %) při hodnocení kognitivními testy MMSE a CDR-SB. Donanemab (88,50 %, resp. 99,00 %) dosahoval lepších výsledků při hodnocení kognitivní škálou (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; ADAS-cog) a dle pozitronové emisní tomografie (PET-SUVr). Lecanemab (87,24 %) nejlépe zpomaloval skóre Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL), což je škála popisující funkční postižení u pacientů s Alzheimerovou chorobou. Nejvyšší bezpečnost vykazoval gantenerumab (89,12 %), dále ponezumab (84,91 %), aducanumab (55,34 %), donanemab (47,85 %), nejhůř dopadl lecanemab (0,79 %).

Podmínkou podání biologické léčby je stanovení metabolických biomarkerů v likvoru nebo na PET, výhledově pravděpodobně i v krvi. Jak již bylo zmíněno výše, část pacientů může vykazovat po podání biologické léčby nežádoucí účinky ve formě lokálního edému mozku

nebo mikrokrvácení, je proto nutné počítat s tím, že je třeba pravidelně kontrolovat MR mozku. Je potřeba říct, že u monoklonálních protilátek existují pochybnosti o jejich přínosech a obavy ohledně předpokládaných nákladů na léčbu. Kromě studie Nguyen o nákladové efektivitě lecanemabu nedávná analýza nákladové efektivnosti aducanumabu a donanemabu zjistila, že tyto léky nejsou relativně nákladově efektivní v porovnání se standardní péčí (14, 15). Nicméně terapeutický režim donanemabu, který spočívá v zastavení podávání preparátu, když je dosaženo dostatečné redukce amyloidu, by mohl být vhodným způsobem, kterým by se antiamyloidní léčba mohla stát nákladově efektivní, i když by to bylo prováděno za cenu opakovaného stanovení biomarkerů (amyloidových PET skenů) (14).

## Fototerapie zlepšuje kognitivní funkce u demence

Vzhledem k tomu, že medikamentózní léčba demence má svá omezení, je nefarmakologická terapie stále více považována za neopomenutelnou součást péče o pacienta s demencí. Fototerapie je slibná nefarmakologická terapie, která má výhody neinvazivity, vysoké bezpečnosti a přitom nízké náklady. Cílem metaanalýzy bylo prozkoumat účinnost intervence fototerapie na kognitivní funkce u seniorů s demencí (15). Primárním výsledkem byly kognitivní funkce měřené testem Mini-Mental State Examination (MMSE). MMSE je nejčastěji používaným nástrojem hodnocení k měření globální kognitivní funkce. Jde o 30bodový dotazník, který hodnotí jednoduché úkoly v mnoha oblastech, včetně paměti, orientace, jazyka a konstrukčně-praktických schopností, přičemž nižší skóre MMSE ukazuje na závažnější kognitivní poruchy (16). V metaanalýze bylo zahrnuto 12 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 766 pacientů s demencí (426 pacientů v intervenční skupině a 340 v kontrolní skupině). Fototerapeutické intervence významně zlepšily skóre MMSE. Současně fototerapie zaznamenala pouze mírné nežádoucí příhody, jako např. mírné podráždění oka. Výsledky naznačují, že by fototerapie mohla být jednou z nejslibnějších nefarmakologických intervencí pro zlepšení základních symptomů demence.

## Užívání aspirinu nesnižuje riziko Alzheimerovy demence

Nedávné studie naznačují, že nízké dávky aspirinu mohou pomoci snížit riziko demence, nicméně důkazy týkající se korelace mezi spotřebou aspirinu a nástupem Alzheimerovy demence jsou omezené. V roce 2024 byla uveřejněna metaanalýza 22 studií, které posuzovaly souvislost mezi užíváním aspirinu a nástupem demence a Alzheimerovy choroby (17). Nebyl zjištěn žádný statisticky významný vliv konzumace aspirinu na nástup demence (HR 1,13, 11 studií) nebo Alzheimerovy choroby (HR 0,91, 3 studie). Navíc analýza podskupin ukázala, že užívání nízkých dávek aspirinu (75–100 mg) významně neovlivnilo nástup Alzheimerovy choroby. Užívání aspirinu nesnižuje riziko demence nebo AD, i když je užíván v nízkých dávkách. Kvalita

analýzovaných studií však byla nedostatečná, celkem byly zahrnuty pouze tři randomizované kontrolované studie.

## Efekt suplementace kyseliny listové na kognitivní poruchy

Různé studie naznačují, že je suplementace kyselinou listovou účinná při oddálení kognitivního poškození. V roce 2024 byla uveřejněna metaanalýza 22 studií s celkem 3 604 účastníky, kde se analyzovaly účinky kyseliny listové na různé kognitivní poruchy (18). Potvrdilo se, že u pacientů s mírnou kognitivní poruchou (MCI) se kognitivní funkce zlepšily při dávce > 400 µg (SMD = 0,38, 95% CI 0,13 až 0,63), ale také při ≤ 400 µg (SMD = 1,10, 95% CI 0,88 do 1,31). Suplementace ≥ 3 mg zlepšila kognitivní funkce u pacientů s AD. Nicméně pokud šlo o vasikulární kognitivní poruchu, kyselina listová nezlepšila kognitivní funkce. Dále metaanalýza potvrdila, že užívání kyseliny listové bylo spojeno se signifikantně nižší hladinou homocysteinu. Podporuje to známý fakt, že hladiny homocysteinu ovlivňují kognitivní funkce, přičemž vyšší hladiny byly spojeny s horšími kognitivními výsledky a jsou rizikovým faktorem pro aterosklerózu a kognitivní pokles.

## Pozitivní efekt probiotik na oxidační stres a zánět u pacientů s mírnou a středně těžkou Alzheimerovou chorobou

Prostřednictvím modulačních účinků na osu střeva-mozek se předpokládá, že jsou probiotika účinnou adjuvantní léčbou Alzheimerovy choroby (AD). Cílem studie bylo zkoumat účinky dvou různých kmenových probiotik na oxidační stres a zánět u pacientů s mírnou a středně těžkou AD (19). Jednalo se o 12týdenní placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou klinickou studii u 90 pacientů s AD. Vhodní pacienti byli náhodně rozděleni k podávání probiotik dvakrát denně, a to *Lactocaseibacillus rhamnosus* HA-114 ( $7,5 \times 10^9$ ) nebo *Bifidobacterium longum* R0175 ( $7,5 \times 10^9$ ). Studie potvrdila významné zlepšení sérových markerů zánětlivého a oxidačního stresu ( $P < 0,05$ ) u pacientů s mírnou a středně těžkou AD.

## Závěr

Po četných neúspěšných snahách vytvořit chorobu modifikující terapii Alzheimerovy demence se konečně objevují podstatné a konzistentní důkazy podporující klinickou účinnost monoklonálních protilátek zaměřených na amyloid-β. Nejnovější studie nejen dosáhly svého primárního cíle zpomalit progresi onemocnění během několika měsíců, ale také prokázaly snížení hladin amyloidu-β prostřednictvím skenů pozitronové emisní tomografie. Navzdory imunoterapii, která významně zvyšuje rizika nežádoucích účinků a ARIA, studie potvrzují, že monoklonální protilátky mohou účinně zlepšit kognitivní funkce pacientů s Alzheimerovou demencí. Recentní metaanalýzy uveřejněné v článku naznačují, že suplementace kyseliny listové, fototerapie a užívání probiotik jsou slibnou intervencí, která může zlepšit kognitivní funkce u pacientů s demencí.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ:** Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Ne. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A **Projednání etikou komisí:** N/A.

## LITERATURA

1. World Health Organization. Dementia fact sheet. 2023. Availabler from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Vaňková H, Hrnčiariková D, Závadová I, et al. Mezioborová klinická doporučení pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy nemoci: „Bílá kniha paliativní péče“ v aktuálním kontextu. *Geri a gero*. 2024;(1):47-51.
3. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Demence Novelizace 2024. Availabler from: <http://svl.cz/doporucene-postupy/demence-100017>
4. Kleinová L, Cerman J, Hlávka J, et al. Nové farmakologické možnosti v léčbě Alzheimerovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N*. 2022;85(6):462-469.
5. Hoy SM. Lecanemab: First approval. *Drugs*. 2023;83(4):359–365. doi: 10.1007/s40265-023-01851-2.
6. Nelson S, Lopez O. Lecanemab for Alzheimer disease. *Neurology*. 2024; 102 (7). e209265. doi: 10.1212/WNL.0000000000209265.
7. Lapka M. Lecanemab. *Remedia*. 2023;33:73-76.
8. Eisai global. New release. March 22, 2024. Availabler from: <https://www.eisai.com/news/2024/news202417.html>
9. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
10. Gueorguieva I, Willis BA, Chua L, et al. Donanemab Population Pharmacokinetics, Amyloid Plaque Reduction, and Safety in Participants with Alzheimer's Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2023; 113(6):1258-1267. doi: 10.1002/cpt.2875.
11. Lo A C, Duggan EC, Wessels AM, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1691-1704.
12. The New York Times. March 8, 2024. Availabler from: <https://www.nytimes.com/2024/03/08/health/alzheimers-drug-donanemab.html>
13. Qiao Y, Gu J, Yu M, et al. Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2024 Mar;38(3):169-192. doi: 10.1007/s40263-024-01067-2.
14. Ross EL, Weinberg MS, Arnold SE. Cost-effectiveness of aducanumab and donanemab for early Alzheimer disease in the US. *JAMA Neurol*. 2022;79(5):478-487. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0315.
15. Nguyen HV, Mital S, Knopman DS, Alexander GC. Cost-effectiveness of lecanemab for individuals with early-stage Alzheimer disease. *Neurology*. 2024;102:e209218. doi: 10.1212/WNL.0000000000209218.
16. Lu X, Liu C, Shao F. Phototherapy improves cognitive function in dementia: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2023 May;13(5):e2952. doi: 10.1002/brb3.2952.
17. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 13;2016(1):CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.
18. Tao T, Feng G, Fang Y. Association between aspirin use and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2024;15(1):3-18. doi: 10.1007/s41999-023-00877-9.
19. Xu M, Zhu Y, Chen J et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Evid Based Med*. 2024;17(1):134-144. doi: 10.1111/jebm.12588.
20. Akhgarjand C, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. The effects of probiotic supplements on oxidative stress and inflammation in subjects with mild and moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Inflammopharmacology*. 2024;32(2):1413-1420. doi: 10.1007/s10787-023-01427-2.